

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Locaring, 150 mg kõvakapsel

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks kõvakapsel sisaldab 150 mg flukonasooli.

INN. *Fluconazolum*

Tedaolevat toimet omav abiaine

Üks kõvakapsel sisaldab 123 mg laktoosmonohüdraati.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Kõvakapsel.

Suurus „1“, valge kapslikaane ja valge kapslikehaga želatiinist kõvakapslid, mis on täidetud valge pulbriga.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Seeninfektsioonide ravi täiskasvanutel (vt lõik 5.1):

- äge vaginaalne kandidiaas, kui lokaalne ravi ei ole piisav;
- *Candida* põhjustatud balanitiit, kui lokaalne ravi ei ole piisav.

Ravi võib alustada enne külvide ja teiste laboratoorsete analüüside tulemuste teadasaamist; kui analüüside vastused on käes, tuleb seenevastast ravi nende järgi kohandada.

Seenevastaste ravimite määramisel ja kasutamisel tuleb järgida kohalikke kehtivaid juhendeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Ühekordne annus 150 mg

Patsientide erirühmad

Eakad

Kui puuduvad tõendid neerukahjustuse kohta, tuleb lähtuda tavalistest annustamissoovitustest.

Neerukahjustus

Flukonasool eritub peamiselt uriiniga muutumatu toimeainena. Üheannuselise ravi korral ei ole annust vaja kohandada.

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta on vähe andmeid, seetõttu tuleb olla ettevaatlik flukonasooli manustamisel maksafunktsiooni häirega patsientidele (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Lapsed

Ravimi ohutus ja efektiivsus lastel genitaalsete kandidiaasi ravis ei ole tõestatud. Hetkel teadaolevad andmed laste teiste näidustuste korral on esitatud lõigus 4.8. Kui ravi noorukitel (12...17-aastased) on tungivalt vajalik, on annustamine samasugune nagu täiskasvanutel.

Manustamisviis

Suukaudne.

Kapslid tuleb alla neelata tervelt, toidust sõltumata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, sarnaste asooli tüüpi toimeainete või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Koostoimeuuringu põhjal on 400 mg või suuremate flukonasooli ööpäevaste annuste korduvmanustamine vastunäidustatud samaaegselt terfenadiiniga. Flukonasooli kasutamine samaaegselt koos teiste teadaolevalt QT-intervalli pikendavate ravimitega, mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 (CYP) isoensüüm 3A4 vahendusel (nt tsisapriid, astemisool, pimosiid, kinidiin ja erütromütsiin), on vastunäidustatud (vt lõigud 4.4 ja 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Kandidiaas

Uuringud on näidanud muude *Candida* liikide kui *C. albicans*'i põhjustatud infektsioonide leviku suurenemist. Need on flukonasooli suhtes sageli loomupäraselt resistentsed (nt *C. krusei* ja *C. auris*) või väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*). Need infektsioonid võivad pärast ravi ebaõnnestumist vajada mõnda muud seenevastast ravi. Seetõttu soovitatakse ravimi määrajatel võtta arvesse erinevate *Candida* liikide resistentsuse levimust flukonasooli suhtes (vt lõik 5.1).

Renaalne süsteem

Flukonasooli manustamisel neerufunktsiooni häirega patsientidele tuleb olla ettevaatlik (vt lõik 4.2).

Neerupealiste puudulikkus

Ketokonasool põhjustab teadaolevalt neerupealiste puudulikkust; seda on harvadel juhtudel täheldatud ka flukonasooli kasutamisel.

Neerupealiste puudulikkust, mis on seotud samaaegse prednisoonraviga, on kirjeldatud lõigus 4.5 „Flukonasooli mõju teistele ravimitele“.

Hepatobiliaarne süsteem

Flukonasooli manustamisel maksafunktsiooni häirega patsientidele tuleb olla ettevaatlik.

Flukonasooli on seostatud tõsise maksatoksilisuse harvade juhtudega, millega on kaasnenud surmajuhtumeid, eeskätt patsientidel, kellel on eelnevalt esinenud raskeid tervisehäireid.

Flukonasooliga seotud maksatoksilisuse korral ei ole täheldatud mingit seost ööpäevase koguannuse suuruse, ravi kestuse, patsiendi soo ega vanusega. Flukonasooli maksatoksilisus on tavaliselt olnud möödud pärast ravi katkestamist.

Patsiente, kellel tekivad ravi ajal flukonasooliga kõrvalekalded maksafunktsiooni testides, tuleb jälgida seoses tõsisema maksakahjustuse arenemise riskiga.

Patsiente tuleb informeerida tõsisele maksakahjustusele viitavatest sümptomitest (oluline asteenia, söögiisu kaotus, püsiv iiveldus, oksendamine ja kollatõbi). Ravi flukonasooliga tuleb kohe katkestada ning patsient peab konsulteerima oma arstiga.

Kardiovaskulaarne süsteem

Mõningaid asoole, sealhulgas flukonasooli, on seostatud QT-intervalli pikenemisega elektrokardiogrammis. Flukonasool põhjustab QT-intervalli pikenemist kaaliumikanali voo inhibeerimise kaudu. Teiste ravimite (nagu amiodaroon) poolt põhjustatud QT-intervalli pikenemine võib olla võimendatud tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 inhibeerimise tõttu. Turuletulekujärgsete ohutusuringute käigus on flukonasooli võtvatel patsientidel väga harva täheldatud QT-intervalli pikenemist ja *torsade de pointes*'i. Kõikidel neil juhtudel oli tegemist tõsiselt haigete patsientidega, kellel oli mitu kaasuvat riskitegurit, nagu struktuuriline südamehaigus, elektrolüütide tasakaaluhäired ja samaaegne ravi teiste ravimitega, mis võisid südamerütmihäirete tekkele kaasa aidata. Hüpokaleemia ja kaugelearenenud südamepuudulikkusega patsientidel esineb suurem risk eluohtlike ventrikulaarsete arütmiate ja *torsade de pointes*'i tekkeks.

Proarütmiliste seisunditega patsientide puhul tuleb flukonasooli manustamisel olla ettevaatlik. Vastunäidustatud on koosmanustamine ravimitega, mis teadaolevalt pikendavad QT-intervalli ja mis metaboliseeruvad tsütokroom P450 isoensüüm CYP3A4 vahendusel (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Halofantriin

Halofantriin pikendab teadaolevalt QTc-intervalli soovitatavates raviannustes ja on CYP3A4 substraat. Flukonasooli ja halofantriini kooskasutamine ei ole seetõttu soovitatav (vt lõik 4.5).

Dermatoloogilised reaktsioonid

Harva on patsientidel ravi ajal flukonasooliga tekkinud eksfoliatiivsed nahareaktsioonid, nagu Stevensi-Johnsoni sündroom ja epidermise toksiline nekrolüüs. AIDSi haigetel esineb soodumus raskete nahareaktsioonide tekkeks paljude ravimite suhtes. Kui patsiendil, kellel ravitakse pindmist seeninfektsiooni, tekib lööve, mida võib seostada flukonasooliga, tuleb edasine ravi selle ravimpreparaadiga katkestada. Kui invasiivset/süsteemset seeninfektsiooni põdeval patsiendil tekib nahalööve, tuleb teda tähelepanelikult jälgida ning *villiliste* nahakahjustuste või multiformse *erüteemi* tekkimisel ravi flukonasooliga katkestada.

Teatud on eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS).

Ülitundlikkus

Harva on teatatud anafülaksiat (vt lõik 4.3).

Tsütokroom P450

Flukonasool on mõõduka tugevusega CYP2C9 ja CYP3A4 inhibiitor. Flukonasool on ka tugevatoimeline CYP2C19 inhibiitor. Jälgida tuleb flukonasooli saavaid patsiente, keda ravitakse samal ajal kitsa terapeutilise aknaga ravimitega, mis metaboliseeruvad ensüümide CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 abil (vt lõik 4.5).

Terfenadiin

Flukonasooli väiksemate annuste kui 400 mg ööpäevas manustamisel koos terfenadiiniga tuleb patsienti hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.3 ja 4.5).

Abiained

Laktoos

Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Flukonasooli samaaegne kasutamine koos allpool toodud ravimitega on vastunäidustatud:

Tsisapriid: patsientidel, kellele on samaaegselt manustatud tsisapriidi ja flukonasooli, on täheldatud kardiaalseid tüsistusi, sh *torsade de pointes*'i. Kontrolliga uuringus leiti, et flukonasooli (200 mg üks

kord ööpäevas) ja tsisapriidi (20 mg neli korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel suurenes oluliselt tsisapriidi sisaldus plasmas ning pikenes QT-intervall. Flukonasooli ja tsisapriidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Terfenadiin: kuna terfenadiini ja asoolide koosmanustamisel esines lisaks QTc-intervalli piknemisele tõsiseid südame rütmihäireid, viidi läbi koostoimeuuringud. Ühes uuringus, milles manustati flukonasooli 200 mg ööpäevas, ei ilmnenud QTc-intervalli piknemist. Teine uuring, milles manustati 400 mg ja 800 mg flukonasooli ööpäevas, näitas, et flukonasool, manustatuna annuses 400 mg või rohkem ööpäevas, suurendab koosmanustamise korral märkimisväärselt terfenadiini sisaldust plasmas. Flukonasooli kasutamine samaaegselt terfenadiiniga annustes 400 mg või rohkem on vastunäidustatud (vt lõik 4.3). Flukonasooli 400 mg-st väiksemate annuste ööpäevasel manustamisel koos terfenadiiniga tuleb patsienti hoolikalt jälgida.

Astemisool: flukonasooli ja astemisooli samaaegne manustamine võib vähendada astemisooli kliirensit. Sellest tulenev astemisooli plasmakontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada QT-intervalli piknemise ning harva *torsade de pointes*'i teket. Flukonasooli ja astemisooli samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Pimosiid: ehkki *in vitro* ega *in vivo* uuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasooli ja pimosiidi samaaegne manustamine inhibeerida pimosiidi metabolismi. Sellest tulenev pimosiidi plasmakontsentratsiooni suurenemine võib põhjustada QT-intervalli piknemise ning harva *torsade de pointes*'i teket. Flukonasooli ja pimosiidi samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Kinidiin: ehkki *in vitro* ega *in vivo* uuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasooli ja kinidiini samaaegne manustamine inhibeerida kinidiini metabolismi. Kinidiini kasutamist on seostatud QT-intervalli piknemise ja harva *torsade de pointes*'i tekkimisega. Flukonasooli ja kinidiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Erütromütsiin: flukonasooli ja erütromütsiini samaaegsel manustamisel võib suurened kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli piknemine, *torsade de pointes*) ja selle tagajärjel tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Flukonasooli ja erütromütsiini samaaegne kasutamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Samaaegne kasutamine koos järgmiste ravimitega ei ole soovitatav:

Halofantriin: flukonasool võib suurendada halofantriini plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu. Flukonasooli ja halofantriini samaaegsel manustamisel võib suurened kardiotoksilisuse risk (QT-intervalli piknemine, *torsade de pointes*) ja selle tagajärjel tekkida äkksurm südameseiskumise tõttu. Seda kombinatsiooni tuleb vältida (vt lõik 4.4).

Flukonasooli samaaegne kasutamine ravimitega, mille puhul tuleb olla ettevaatlik:

Amiodaroon: flukonasooli ja amiodarooni samaaegne manustamine võib pikendada QT-intervalli. Flukonasooli ja amiodarooni samaaegse manustamise vajaduse korral tuleb olla ettevaatlik, eriti flukonasooli suurte annuste korral (800 mg).

Samaaegsel kasutamisel koos järgmiste ravimitega tuleb olla ettevaatlik ja vajadusel annust kohandada:

Teiste ravimite mõju flukonasoolile

Rifampitsiin: flukonasooli ja rifampitsiini koosmanustamisel vähenes flukonasooli AUC 25% ja poolväärtusaeg 20%. Rifampitsiini samaaegsel manustamisel tuleb kaaluda flukonasooli annuse suurendamist.

Koostoimeuuringud on näidanud, et flukonasooli suukaudne manustamine koos toidu, tsimetidiini, antatsiididega või samaaegselt laialdase kiiritusraviga (pärast luuüdi siirdamist) ei kahjusta oluliselt flukonasooli imendumist.

Hüdroklorotiasiid: farmakokineetilises koostoimeuuringus põhjustas hüdroklorotiasiidi korduv manustamine flukonasooli saavatel tervetel vabatahtlikel flukonasooli plasmakontsentratsiooni 40%-lise suurenemise. Sellise ulatusega toime tõttu ei ole samaaegset diureetilist ravi saavatel patsientidel tingimata vajalik flukonasooli annust muuta.

Flukonasooli mõju teistele ravimitele

Flukonasool on tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide 2C9 ja CYP3A4 mõõduka tugevusega inhibiitor. Flukonasool on ka isoensüümi CYP2C19 tugevatoimeline inhibiitor. Lisaks allpool nimetatud täheldatud/dokumenteeritud koostoimetele võib samaaegsel manustamisel koos flukonasooliga suureneda ka teiste CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 poolt metaboliseeritavate ravimite plasmakontsentratsioon. Seetõttu tuleb nende ravimite kasutamisel samaaegselt flukonasooliga olla ettevaatlik ja patsienti hoolikalt jälgida. Flukonasooli pika poolväärtusaja tõttu püsib ensüümide aktiivsust inhibeeriv toime veel 4...5 päeva pärast ravi lõpetamist flukonasooliga (vt lõik 4.3).

Alfentaniil: flukonasooli (400 mg) ja intravenoosse alfentaniili (20 mikrogrammi/kg) koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele suurenes alfentaniili AUC₁₀ 2-kordselt, tõenäoliselt CYP3A4 inhibeerimise kaudu. Vajalik võib olla alfentaniili annuse kohandamine.

Amitriptüliin, nortriptüliin: flukonasool tugevdab amitriptüliini ja nortriptüliini toimet. Kombinatsioonravi alustamisel ja ühe nädala möödudes pärast ravi alustamist on soovitatav määrata 5-nortriptüliini ja/või S-amitriptüliini tase. Vajaduse korral tuleb amitriptüliini/nortriptüliini annust kohandada.

Amfoteritsiin B: flukonasooli ja amfoteritsiin B samaaegsel manustamisel nakatunud normaalsetele ja immunosupresseeritud hiirtele saadi järgmised tulemused: vähene aditiivne seenevastane toime *C. albicans*'i põhjustatud süsteemse infektsiooni korral, koostoime puudumine *Cryptococcus neoformans*'i põhjustatud intrakraniaalse infektsiooni korral ja kahe ravimi antagonism *A. fumigatus*'e põhjustatud süsteemse infektsiooni korral. Nendes uuringutes saadud tulemuste kliiniline tähendus ei ole teada.

Antikoagulandid: turuletulekujärgselt on, sarnaselt teiste asoolidega, seoses protrombiiniaja pikenedamisega täheldatud hemorraagiaid (verealumid, ninaverejooks, seedetrakti verejooks, veri uriinis ja veriroe) patsientidel, kellele manustati flukonasooli koos varfariiniga. Flukonasooli ja varfariini koosmanustamisel pikenes protrombiiniaeg kuni kahekordseks, tõenäoliselt seoses varfariini metabolismi pärssimisega CYP2C9 poolt. Patsientidel, kes saavad samal ajal flukonasooliga kumariini või indanediooni tüüpi antikoagulante, tuleb hoolikalt protrombiiniaega jälgida. Vajalik võib olla antikoagulandi annuse kohandamine.

Bensodiasepiinid (lühitoimelised), nt midasolaam, triasolaam: midasolaami suukaudse manustamise korral põhjustas flukonasool midasolaami kontsentratsiooni ning selle psühhomotoorse toime tugevnemist olulisel määral. 200 mg flukonasooli ja 7,5 mg midasolaami suukaudne koosmanustamine suurendas midasolaami AUC-d 3,7-kordselt ja poolväärtusaega 2,2-kordselt. Flukonasooli ja triasolaami suukaudsel koosmanustamisel annustes vastavalt 200 mg ja 0,25 mg suurenes triasolaami AUC 4,4-kordselt ja poolväärtusaeg 2,3-kordselt. Samaaegsel kasutamisel koos flukonasooliga täheldati triasolaami potentseeritud ja prolungeeritud toimet. Kui flukonasooliga ravi saav patsient vajab samaaegselt ravi ka mõne bensodiasepiiniga, tuleb patsienti hoolikalt jälgida ning kaaluda bensodiasepiini annuse vähendamist.

Karbamasepiin: flukonasool inhibeerib karbamasepiini metabolismi ja suurendab karbamasepiini plasmakontsentratsiooni 30% võrra. On risk karbamasepiini toksilisuse tekkeks. Sõltuvalt karbamasepiini kontsentratsioonist plasmakoostoime ulatusest võib olla vajalik karbamasepiini annuse kohandamine.

Kaltsiumikanali antagonistid: teatud kaltsiumikanali antagonistid (nifedipiin, isradipiin, amlodipiin, verapamiil ja felodipiin) metaboliseeruvad CYP3A4 vahendusel. Flukonasool võib suurendada nende kontsentratsiooni ja tugevdada seeläbi nende süsteemseid toimeid. Seetõttu soovitatakse patsiente kõrvaltoimete suhtes tihti jälgida.

Tselekoksiib: tselekoksiibi (200 mg) ja flukonasooli (200 mg ööpäevas) samaaegsel manustamisel suureneb tselekoksiibi C_{max} 68% võrra ja AUC 134% võrra. Samaaegsel kasutamisel koos flukonasooliga võib olla vajalik tselekoksiibi annuse vähendamine poole võrra.

Tsüklofosfamiid: tsüklofosfamiidi ja flukonasooli samaaegsel kasutamisel suurenevad seerumi bilirubiini ja kreatiniini kontsentratsioonid. Neid ravimeid võib koos kasutada, kui võetakse arvesse seerumi bilirubiini- ja kreatiniinisalduse suurenemise riski.

Fentanüül: fentanüüli ja flukonasooli võimalikust koostoimest tingituna on teatatud ühest fentanüüli intoksikatsioonist põhjustatud surmajuhtumist. Ka tervetel vabatahtlikel leiti, et flukonasool pikendab oluliselt fentanüüli eliminatsiooniaega. Fentanüüli suurenenud plasmakontsentratsioon võib põhjustada hingamise pärssumise. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida võimaliku respiratoorse depressiooni riski suhtes. Vajalik võib olla fentanüüli annuse kohandamine.

HMG-CoA reduktaasi inhibiitorid: flukonasooli samaaegsel manustamisel koos CYP3A4 (nt atorvastatiin ja simvastatiin) või CYP2C9 (nt fluvastatiin) poolt metaboliseeritavate HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega, suureneb müopaatia ja rabdomüolüüsi tekkerisk. Kui samaaegne ravi on vajalik, siis tuleb patsienti jälgida müopaatia ja rabdomüolüüsi sümptomite suhtes ning kontrollida kreatiniinkinaasi sisaldust plasmas. Kreatiniinkinaasi sisalduse olulise suurenemise või müopaatia/rabdomüolüüsi diagnoosimise või kahtluse korral tuleb ravi HMG-CoA reduktaasi inhibiitoritega lõpetada.

Ibrutiniib: CYP3A4 mõõduka tugevusega inhibiitorid, nagu flukonasool, suurendavad ibrutiniibi plasmakontsentratsiooni ning võivad suurendada toksilisuse riski. Kui kombinatsiooni vältimine ei ole võimalik, tuleb inhibiitori kasutamise ajal ibrutiniibi annust vähendada 280 mg-le üks kord ööpäevas (kaks kapslit) ning tagada hoolikas kliiniline jälgimine.

Ivakaftoor: Flukonasooli kooskasutamine ivakaftooriga (tsüstilise fibroosi transmembraanse juhtivuse regulaatori (TFTR) potentseerija) suurendas ivakaftoori ekspositsiooni 3-kordselt ja hüdroksümetüülivakaftoori (M1) ekspositsiooni 1,9-kordselt. Patsientidel, kes võtavad samaaegselt mõõdukaid CYP3A inhibiitoreid, nagu flukonasool ja erütromütsiin, on soovitatav ivakaftoori annust vähendada 150 mg-ni üks kord ööpäevas.

Olapariib: CYP3A4 mõõduka tugevusega inhibiitorid, nagu flukonasool, suurendavad olapariibi plasmakontsentratsiooni; kooskasutamine ei ole soovitatav. Kui kombinatsiooni vältimine ei ole võimalik, tohib olapariibi kasutada annuses 200 mg kaks korda ööpäevas.

Immunosuppressandid (st tsüklosporiin, everoliimus, siroliimus, takroliimus):

Tsüklosporiin: flukonasool suurendab märkimisväärselt tsüklosporiini plasmakontsentratsiooni ja AUC-d. Flukonasooli (200 mg ööpäevas) ja tsüklosporiini (2,7 mg/kg ööpäevas) koosmanustamisel suurenes tsüklosporiini AUC 1,8-kordselt. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kui tsüklosporiini annust vähendada selle plasmakontsentratsiooni alusel.

Everoliimus: kuigi *in vivo* ja *in vitro* uuringuid pole teostatud, võib flukonasool suurendada everoliimuse plasmakontsentratsiooni CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu.

Siroliimus: flukonasool suurendab siroliimuse plasmakontsentratsiooni tõenäoliselt CYP3A4 ja P-glükoproteiini abil toimuva siroliimuse metabolismi inhibeerimise teel. Seda kombinatsiooni võib kasutada, kui siroliimuse annust kohandada sõltuvalt koostoime ulatusest/siroliimuse kontsentratsioonist plasmas.

Takroliimus: flukonasool võib suurendada suukaudselt manustatud takroliimuse plasmakontsentratsiooni kuni 5 korda seoses takroliimuse metabolismi inhibeerimisega CYP3A4 poolt soolestikus. Takroliimuse intravenoosel manustamisel ei ole olulist farmakokineetilist koostoimet flukonasooliga täheldatud. Takroliimuse suurenenud plasmakontsentratsiooni on seostatud nefrotoksilisusega. Suukaudselt manustatava takroliimuse annust tuleb vähendada takroliimuse plasmakontsentratsiooni alusel.

Losartaan: samaaegsel kasutamisel pärsib flukonasool losartaani metaboliseerimist aktiivseks metaboliidiks (E-31 74), mistõttu võib väheneda losartaani angiotensin-II retseptoreid blokeeriv toime. Patsiendid peavad pidevalt jälgima oma vererõhku.

Metadoon: flukonasool võib suurendada metadooni plasmakontsentratsiooni. Vajalikuks võib osutada metadooni annuse kohandamine.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained (MSPVA-d): flukonasooli manustamisel koos flurbiprofeeniga suurenes flurbiprofeeni C_{max} 23% ja AUC 81% võrra, võrreldes sellega, kui flurbiprofeeni manustati üksinda. Samamoodi suurenesid flukonasooli ja ratseemilise ibuprofeeni (400 mg) koosmanustamisel ibuprofeeni farmakoloogiliselt aktiivse isomeeri [S (+) ibuprofeen] C_{max} 15% ja AUC 82% võrra, võrreldes sellega, kui ratseemilist ibuprofeeni manustati üksinda.

Ehkki vastavaid koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasool suurendada ka teiste CYP2C9 poolt metaboliseeritavate MSPVA-de (nt naprokseen, lornoksikaam, meloksikaam, diklofenak) kontsentratsioone. Samaaegse ravi korral on soovitatav patsiente hoolikalt jälgida MSPVA-de kõrvaltoimete ja toksilisuse suhtes. Võib olla vajalik MSPVA-de annuse kohandamine.

Fenütoiin: flukonasool inhibeerib fenütoiini metabolismi maksas. Flukonasooli (200 mg) ja fenütoiini (250 mg) samaaegne korduv intravenoosne manustamine suurendas fenütoiini AUC₂₄ 75% võrra ja C_{min} 128% võrra. Samaaegse manustamise korral tuleb jälgida fenütoiini plasmakontsentratsiooni, et ära hoida fenütoiini toksilisust.

Prednisoon: teatatud on ühest koostoime juhtumist, kus prednisooniga ravi saaval maksatransplantaadiga patsiendil tekkis äge neerupealiste koore puudulikkus, kui kolmekuuline ravi flukonasooliga lõpetati. Flukonasooli manustamise lõpetamine kutsus ilmselt esile CYP3A4 aktiivsuse suurenemise, mis viis ilmselt prednisooni metabolismi intensiivistumisele. Pikaajaliselt prednisooni ja flukonasooliga ravi saavaid patsiente tuleb flukonasooli kasutamise lõpetamisel hoolikalt jälgida neerupealiste koore puudulikkuse suhtes.

Rifabutiin: flukonasool suurendab rifabutiini plasmakontsentratsiooni, mis toob endaga kaasa rifabutiini AUC kuni 80%-lise suurenemise. Patsientidel, kellele on korruga manustatud flukonasooli ja rifabutiini, on täheldatud uveiiti. Kombinatsioonravi korral tuleb arvestada rifabutiini toksilisuse sümptomite tekkevõimalusega.

Sakvinaaviir: flukonasool pärsib CYP3A4 ja P-glükoproteiini inhibeerimise teel sakvinaaviiri metabolismi maksas ja suurendab seetõttu sakvinaaviiri AUC-d ligikaudu 50% võrra, C_{max} -i ligikaudu 55% võrra. Koostoimeid sakvinaaviiri/ritonaviiriga ei ole uuritud, samas võivad need olla enam väljendunud. Vajalik võib olla sakvinaaviiri annuse kohandamine.

Sulfonüüluuread: on täheldatud, et flukonasool pikendas tervetel vabatahtlikel samaaegselt suukaudselt manustatavate sulfonüüluurea preparaatide (nt kloorpropamiid, glibenklamiid, glipisiid, tolbutamiid) poolväärtusaega. Samaaegsel manustamisel soovitatakse vere glükoosisisaldust tihti jälgida ja sulfonüüluurea preparaatide annuseid vastavalt vähendada.

Teofülliin: platseebokontrolliga koostoimeuuringus põhjustas 200 mg flukonasooli manustamine 14 päeva jooksul teofülliooni keskmise plasmakliirensi languse 18% võrra. Patsiente, kes saavad ravi teofülliooni suurte annustega või kellel on mõnel muul põhjusel suurenenud risk teofülliooni toksilisuse

tekkeks, tuleb flukonasooli samaaegse manustamise ajal hoolikalt jälgida teofüllüüni toksilisuse nähtude suhtes. Toksilisuse nähtude tekkimisel tuleb ravi muuta.

Tofatsitiniib: Tofatsitiniibi ekspositsioon suureneb, kui seda manustatakse koos ravimitega, mille samaaegsest manustamisest tuleneb nii CYP3A4 mõõdukas pärssimine kui ka CYP2C19 tugev pärssimine (nt flukonasool). Seetõttu on soovitatav tofatsitiniibi annust vähendada 5 mg-ni üks kord ööpäevas, kui seda manustatakse samaaegselt selliste ravimitega.

Tolvaptaan: Ekspositsioon tolvaptaanile suureneb oluliselt (AUC väärtus 200%; C_{max}-i väärtus 80%), kui CYP3A4 substraati tolvaptaani manustatakse koos CYP3A4 mõõduka inhibiitori flukonasooliga; esineb kõrvaltoimete märkimisväärse sagenemise oht, eriti olulisel määral diureesi suurenemine, dehüdratsioon ja äge neerupuudulikkus. Samaaegsel manustamisel tuleb tolvaptaani annust vähendada, nagu on kirjeldatud tolvaptaani ravimiteabes, ja patsienti tuleb hoolikalt jälgida tolvaptaaniga seotud kõrvaltoimete suhtes.

Vinka-alkaloidid: ehkki vastavaid koostoimeuuringuid ei ole läbi viidud, võib flukonasool tõenäoliselt oma CYP3A4 inhibeeriva toime tõttu suurendada samal ajal manustatavate vinka-alkaloidide (näiteks vinkristiin ja vinblastiin) plasmasisaldust ja põhjustada neurotoksilisust.

A-vitamiin: vastavalt ühele teatatud juhtumile, tekkisid ühel patsiendil, kes sai kombinatsioonravi all-trans-retiinhappega (A-vitamiini happeline vorm) ja flukonasooliga, kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimed aju pseudotuumori kujul, mis kadus pärast flukonasooli manustamise lõpetamist. Seda kombinatsiooni võib kasutada, ent tuleb arvestada kesknärvisüsteemiga seotud kõrvaltoimete tekkevõimalusega.

Vorikonasool (CYP2C9, CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor): suukaudse vorikonasooli (400 mg iga 12 tunni kohta 1. päeval, seejärel 200 mg iga 12 tunni kohta 2,5 päeva jooksul) ja suukaudse flukonasooli (400 mg 1. päeval, seejärel 200 mg iga 24 tunni kohta 4 päeva jooksul) koosmanustamisel 8-le tervele mehele suurenes vorikonasooli C_{max} ja AUC keskmiselt vastavalt 57% (90% usaldusvahemik: 20% ja 107%) ja 79% (90% usaldusvahemik: 40% ja 128%). Vorikonasooli ja flukonasooli vähendatud annust ja/või manustamissagedust, mis kõrvaldaksid selle toime, ei ole kindlaks tehtud. Vorikonasooliga seotud kõrvaltoimete jälgimine on soovitatav, kui vorikonasooli kasutatakse järjest pärast flukonasooli kasutamist.

Zidovudiin: suukaudselt manustatud zidovudiini kliirensi vähenemise tõttu ligikaudu 45% võrra põhjustab flukonasool zidovudiini C_{max} ja AUC suurenemist vastavalt 84% ja 74% võrra. Zidovudiini poolväärtusaeg pikenes pärast samaaegset manustamist flukonasooliga samamoodi ligikaudu 128% võrra. Patsiente, kes saavad samal ajal ravi flukonasooli ja zidovudiiniga, tuleb jälgida zidovudiiniga seotud kõrvaltoimete suhtes. Vajalik võib olla zidovudiini annuse vähendamine.

Asitromütsiin: 18 tervel vabatahtlikul läbiviidud avatud, randomiseeritud, kolme grupiga ristuvast uuringus hinnati asitromütsiini 1200 mg suukaudse ühekordse annuse mõju flukonasooli 800 mg suukaudse ühekordse annuse farmakokineetikale ning flukonasooli toimeid asitromütsiini farmakokineetikale. Olulisi farmakokineetilisi koostoimeid flukonasooli ja asitromütsiini vahel ei täheldatud.

Suukaudsed kontratseptiivid: kombineeritud suukaudsete rasestumisvastaste preparaatide ja flukonasooli korduva manustamise kohta on tehtud kaks farmakokineetilist uuringut. 50 mg flukonasooli annusega läbiviidud uuringus ei leitud mingit toimet hormoonisisaldusele, samas kui 200 mg flukonasooli ööpäevase annuse korral suurenesid etüüülöstradioli ja levonorgestreeli AUC-d vastavalt 40% ja 24% võrra. Flukonasooli nende annuste korduv manustamine ei mõjuta tõenäoliselt kombineeritud suukaudse kontratseptiivi efektiivsust.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Vaatlusuuringu tulemuste kohaselt on esimese trimestri ajal flukonasooliga ravitud naistel suurem raseduse katkemise risk.

Andmed mitme tuhande raseda kohta, keda raviti esimesel trimestril flukonasooli kumulatiivse annusega ≤ 150 mg, ei näita loote väärarengute esinemissageduse üldise riski suurenemist. Ühes suures vaatlevas kohortuuringus seostati suukaudse flukonasooli ekspositsiooni esimese trimestri ajal lihaste ja luustiku väärarengute riski vähese suurenemisega, mis vastas ligikaudu 1 täiendavale juhule 1000 naise kohta, keda raviti kumulatiivsete annustega ≤ 450 mg, võrreldes naistega, keda raviti paiksete asoolidega, ja ligikaudu 4 täiendavale juhule 1000 naise kohta, keda raviti kumulatiivsete annustega üle 450 mg. Kohandatud suhteline risk oli flukonasooli suukaudse annuse 150 mg puhul 1,29 (95% CI 1,05...1,58) ja flukonasooli üle 450 mg annuse puhul 1,98 (95% CI 1,23...3,17).

Lastel, kelle emasid on koktsidioidmükoosi tõttu ravitud flukonasooli suurte annustega (400...800 mg ööpäevas) 3 kuud või kauem, on täheldatud erinevaid kaasasündinud hälbmeid (sh brahhütsefaalia, kõrvade düsplaasia, suur eesmine lõge, reieluu kaardumine ja kodarluu-õlavarreлуу sünostoos). Seos nende juhtumite ja flukonasooli kasutamise vahel on ebaselge.

Loomkatsed on näidanud reproduktsioonitoksilisust (vt lõik 5.3).

Flukonasooli standardannuseid ja ka lühiajalist ravi ei tohi raseduse ajal ilma tungiva vajaduseta rakendada.

Flukonasooli suuri annuseid ja/või pikaajalisi raviskeeme ei tohi raseduse ajal kasutada, v.a juhul, kui on tegemist potentsiaalselt eluohtlike infektsioonidega.

Imetamine

Flukonasool eritub rinnapiima ja kontsentratsioon rinnapiimas on sarnane kontsentratsiooniga plasmas (vt lõik 5.2). Imetamist tohib jätkata pärast flukonasooli 150 mg annuse ühekordset kasutamist. Pärast flukonasooli korduvat kasutamist või suurt annust ei ole rinnaga toitmine soovitatav. Arvesse tuleb võtta imetamise positiivset mõju lapse arengule ja tervisele, ema kliinilist vajadust kasutada flukonasooli ning flukonasoolist või ema haigusseisundist tingitud võimalikku kahjulikku mõju rinnaga toidetavale lapsele.

Fertiilsus

Flukonasool ei mõjutanud isaste ega emaste rottide viljakust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Uuringuid flukonasooli toime kohta autojuhtimise või masinate käsitlemise võimele ei ole läbi viidud. Patsiente tuleb hoiatada, et flukonasooli võtmine võib põhjustada peeringlust või krambihooge (vt lõik 4.8) ja neil tuleb soovitada nimetatud sümptomite ilmnemisel autojuhtimisest või masinate käsitlemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

Kõige sagedamini ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$) täheldatud kõrvaltoimed on peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus, iiveldus, oksendamine,alaniinaminotransferaasi aktiivsuse tõus, aspartaataminotransferaasi aktiivsuse tõus, vere aluselise fosfataasi aktiivsuse tõus ja lööve.

Flukonasool-raviga seoses on teatatud eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioonist (DRESS) (vt lõik 4.4).

Ravi ajal flukonasooliga täheldatud alljärgnevatest kõrvaltoimetest on teatatud järgmise sagedusega: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($> 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired		Aneemia	Agranulotsütoos, leukopeenia, trombotsütopeenia, neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired			Anafülaksia	
Ainevahetus- ja toitumishäired		Söögiisu vähenemine	Hüperkolesteroleemia, hüpertriglütserideemia, hüpokaleemia	
Psühhiaatrilised häired		Unisus, unetus		
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Krambihood, paresteesia, pearinglus, maitsetundlikkuse muutused	Treemor	
Kõrva ja labürindi kahjustused		Peapööritus		
Südame häired			<i>Torsade de pointes</i> (vt lõik 4.4), QT-intervalli pikenedamine (vt lõik 4.4)	
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, oksendamine, kõhulahtisus, iiveldus	Kõhukinnisus, düspepsia, flatulents, suukuivus		
Maksa ja sapiteede häired	Alaniinamino-transferaasi aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4), aspartaatamino-transferaasi aktiivsuse tõus (vt lõik 4.4), vere alkaalse fosfataasi tõus (vt lõik 4.4)	Kolestaas (vt lõik 4.4), ikterus (vt lõik 4.4), bilirubiini tõus (vt lõik 4.4)	Maksapuudulikkus (vt lõik 4.4), hepatotsellulaarne nekroos (vt lõik 4.4), hepatiit (vt lõik 4.4), hepatotsellulaarne kahjustus (vt lõik 4.4)	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Lööve (vt lõik 4.4)	Ravimlööve* (vt lõik 4.4), urtikaaria (vt lõik 4.4), kihelus, suurenenud higistamine	Toksiline epidermise nekrolüüs (vt lõik 4.4), Stevensi-Johnsoni sündroom (vt lõik 4.4), äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos (vt lõik 4.4), eksfoliativne dermatiit, angioödem, näo turse, alopeetsia	Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimi-reaktsioon (DRESS)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		Müalgia		

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		Väsimus, halb enesetunne, palavik		
--	--	-----------------------------------	--	--

* sealhulgas paikne ravimlööve

Lapsed

Laste kliiniliste uuringute käigus leitud kõrvaltoimete ja laboratoorsete hälvete muster ning esinemissagedus on võrreldav täiskasvanute omaga, välja arvatud suguelundite kandidiaasi näidustusel.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Teatatud on flukonasooli üleannustamisest. Samaaegselt on täheldatud hallutsinatsioone ja paranoilist käitumist. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline (vajadusel võib kasutada toetavat ravi ja maoloputust). Flukonasool eritub suures ulatuses uriiniga. Diureesi forsseerimine suurendab tõenäoliselt eliminatsiooni. Kolmetunnine hemodialüüs vähendab ravimi kontsentratsiooni plasmas ligikaudu 50% võrra.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks, triasooli derivaadid, ATC-kood: J02AC01.

Toimemehhanism

Flukonasool on triasoolne seenevastane ravim. Selle peamiseks toimemehhanismiks on seeneraku tsütokroom P450 poolt vahendatud 14-alfa-lanosterooli demetüleerimise pärssimine, mis on tähtis etapp seeneraku ergosterooli biosünteesis. 14-alfa-metüülsteroolide kumuleerumine korreleerub sellele järgneva ergosterooli kadumisega seeneraku membraanist ja võib olla vastutav flukonasooli seenevastase toime eest. On täheldatud, et flukonasool toimib suurema spetsiifilisusega seente tsütokroom P450 ensüümsüsteemidesse kui erinevatesse imetajate tsütokroom P450 ensüümsüsteemidesse.

Manustatuna 50 mg ööpäevas kuni 28 päeva jooksul, ei mõjuta flukonasool testosterooni kontsentratsiooni plasmas meestel ega steroidide kontsentratsioone fertiilses eas naistel. Flukonasooli annused 200 mg kuni 400 mg ööpäevas ei oma kliiniliselt märkimisväärset toimet endogeensete steroidide tasemele ega adrenokortikotroopsest hormoonist stimuleeritud vastusele tervetel meessoost vabatahtlikel. Koostoimeuuringud antipüriiniga on näidanud, et flukonasooli 50 mg ühekordsed või korduvannused ei mõjuta selle metabolismi.

Tundlikkus *in vitro*

In vitro tingimustes on näidatud, et flukonasoolil on seenevastane toime kliiniliselt sageli esinevate *Candida* liikide suhtes (sh *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*). *C. krusei* on flukonasooli suhtes olemuslikult resistentne. *C. glabrata* metsikut tüüpi populatsioon on flukonasooli suhtes mõõdukalt tundlik. Flukonasooli MIK ja epidemioloogiline piir (*epidemiological cut-off*, ECOFF) on *C. guilliermondii* puhul suurem kui *C. albicans*'i puhul. Viimasel ajal levima hakanud liik *C. auris* kaldub olevat suhteliselt resistentne flukonasooli suhtes.

Farmakokineetilised/farmakodünaamilised toimed

Loomkatsetes leiti korrelatsioon MIK väärtuste ja tõhususe vahel *Candida spp.* põhjustatud eksperimentaalsete mükooside vastu. Kliinilistes uuringutes täheldati peaaegu 1:1 lineaarset suhet flukonasooli AUC ja annuse vahel. On olemas ka otsene, kuid puudulik seos AUC või annuse ja selle vahel, kui edukas ravivastus saavutatakse suuõõne kandidiaasi ja vähemal määral kandideemia ravis. Samamoodi on paranemine vähem tõenäoline infektsioonide puhul, mille on põhjustanud flukonasooli kõrgema MIK-iga tüved.

Resistentsuse mehhanismid

Candida spp on omandanud mitmeid resistentsuse mehhanisme asoolsete seenevastaste ravimite suhtes. On teada, et seenetüvedel, mis on omandanud ühe või mitu sellistest resistentsuse mehhanismidest, on flukonasooli suhtes kõrge minimaalne inhibeeriv kontsentratsioon (MIK), mis avaldab efektiivsusele ebasoodsat mõju nii *in vivo* tingimustes kui kliiniliselt.

Candida tavaliselt tundlikel liikidel hõlmab kõige sagedamini esinev resistentsuse tekkemehhanism asoolide sihtensüüme, mille ülesanne on ergosterooli biosüntees. Resistentsust võivad põhjustada muteerumine, ensüümi tootmise suurenemine, ravimi väljavoolumehhanismid või kompensatoorse radade tekkimine.

On registreeritud superinfektsioonide juhte mõnede teiste *Candida* liikidega peale *C. albicans* i, mis on sageli flukonasooli suhtes väiksema tundlikkusega (*C. glabrata*) või resistentsed (nt *C. krusei*, *C. auris*). Selliste infektsioonide korral võib osutada vajalikuks mõni alternatiivne seenevastane ravi. Resistentsusmehhanisme ei ole *Candida* mõnede olemuslikult resistentsete (*C. krusei*) või viimasel ajal levima hakanud (*C. auris*) liikide puhul lõplikult kindlaks tehtud.

EUCAST-i piirväärtused

Farmakokineetiliste/farmakodünaamiliste (FK/FD) andmete analüüside, *in vitro* tundlikkuse ning kliinilise vastuse alusel on EUCAST-AFST (*European Committee on Antimicrobial susceptibility Testing-subcommittee on Antifungal Susceptibility Testing*, Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse kontrolli komitee ja seenevastase tundlikkuse kontrolli alamkomitee) kindlaks määranud flukonasooli piirväärtused *Candida* liikide jaoks (EUCAST-i flukonasooli käsitleva dokumendi versioon 3, 2020; Euroopa antimikrobiaalse tundlikkuse kontrolli komitee, seenevastased ravimid, MIK-ide tõlgendamise piirväärtuste tabelid, versioon 10.0, kehtib 04. aprillist 2020). Need on jagatud liikidega mitteseotud piirväärtusteks, mis on kindlaks määratud peamiselt FK/FD andmete alusel ja on sõltumatud MIK jaotusest konkreetsetes liikides, ning liigispetsiifilisteks piirväärtusteks nende liikide jaoks, mida kõige sagedamini seostatakse iniminfektsioonidega. Need piirväärtused on toodud allolevas tabelis.

Seenevastane ravim	Liigispetsiifilised piirväärtused (S</R>), mg/l						Liikidega mitteseotud piirväärtused ^A S</R>, mg/l
	<i>Candida albicans</i>	<i>Candida dubliniensis</i>	<i>Candida glabrata</i>	<i>Candida krusei</i>	<i>Candida parapsilosis</i>	<i>Candida tropicalis</i>	
Flukonasool	2/4	2/4	0,001*/16	--	2/4	2/4	2/4

S = tundlik, R = resistentne

A = liikidega mitteseotud piirväärtused on kindlaks määratud peamiselt FK/FD andmete alusel ega sõltu konkreetsete liikide MIK jaotusest. Need on mõeldud kasutamiseks ainult organismide puhul, millel puuduvad konkreetsete liikide MIK jaotused.

-- = Tundlikkuse kontroll ei ole soovitatav, sest liik on halb sihtmärk selle ravimiga ravimisel.

* = kogu *C. glabrata* on mõõdukalt tundlikus kategoorias. Kui *C. glabrata* suhtes on MIK-ide väärtused üle 16 mg/l, tuleb seda tõlgendada resistentsusena. Kategooria „tundlik“ ($\leq 0,001$ mg/l) on lihtsalt selleks, et vältida mõõdukalt tundlike tüvede valesti klassifitseerimist tundlikeks (S) tüvedeks. Mõõdukalt tundlik – tundlik, suurem ekspositsioon: mikroorganism klassifitseeritakse kui „tundlik, suurem ekspositsioon“, kui on suur tõenäosus, et ravi on edukas sellepärast, et ekspositsioon ravimile

on suurenenud annustamisskeemi kohandamise või ravimi suurema kontsentratsiooni tõttu infektsioonikohas.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Flukonasooli farmakokineetika on ühesugune nii intravenoosel kui suukaudsel manustamisel.

Imendumine

Suukaudsel manustamisel imendub flukonasool hästi ja plasmasisaldus (ning süsteemne bioaadavus) on rohkem kui 90% sisaldusest, mis saavutatakse intravenoosel manustamisel. Toidu samaaegne tarbimine ei mõjuta suukaudset imendumist. Maksimaalne kontsentratsioon plasmas saabub 0,5...1,5 tundi pärast manustamist. Plasma kontsentratsioonid on proportsionaalsed annustega. 90% tasakaalukontsentratsioonist saabub 4...5 päevaga, kui iga päev manustatakse üks annus. Löökkannuse manustamine (esimesel päeval 2-kordne ööpäevane annus) võimaldab saavutada ligikaudu 90% tasakaalukontsentratsioonist 2 päevaga.

Jaotumine

Hinnanguline jaotusruumala on ligikaudu võrdne kogu keha vedeliku hulgaga. Plasmavalkudega seonduvus on madal (11...12%).

Flukonasool tungib hästi kõigisse kehavedelikesse. Flukonasooli tase süljes ja rõgas on samasugune nagu plasmas. Seentest põhjustatud meningiidiga patsiendil on flukonasooli sisaldus tserebrospinaalvedelikus ligikaudu 80% plasmakontsentratsioonist.

Naha sarvkihis, marras- ja pärisnahas ning ekriinses higis saavutatakse kõrged flukonasooli tasemed, mis ületavad seerumi kontsentratsioonid. Flukonasool kumuleerub sarvkihis. Manustades ööpäevas 50 mg ravimit, oli 12 päeva pärast flukonasooli kontsentratsioon sarvkihis 73 mikrogrammi/g ja 7 päeva pärast ravi lõppu oli kontsentratsioon ikka veel 5,8 mikrogrammi/g. Pärast 150 mg manustamist 1 kord nädalas oli 7 päeva pärast flukonasooli kontsentratsioon naha sarvkihis 23,4 mikrogrammi/g ja 7 päeva pärast teist annust ikka veel 7,1 mikrogrammi/g.

Pärast 4-kuulist ravikuuri flukonasooliga annuses 150 mg üks kord nädalas oli flukonasooli kontsentratsioon 4,05 mikrogrammi/g tervetes ja 1,8 mikrogrammi/g haigetes küüntes ja veel 6 kuud pärast ravi lõppu leidis flukonasooli küüntes mõõdetavas kontsentratsioonist.

Biotransformatsioon

Flukonasool metaboliseerub ainult vähesel määral. Radioaktiivse märgisega annusest eritub muutunud kujul uriiniga ainult 11%. Flukonasool on isoensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 mõõduka tugevusega inhibiitor (vt lõik 4.5). Flukonasool on ka isoensüümi CYP2C19 tugeva toimega inhibiitor.

Eritumine

Flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 30 tundi. Ravim eritub peamiselt neerude kaudu ja ligikaudu 80% manustatud annusest eritub uriiniga muutumatul kujul. Flukonasooli kliirens on proportsionaalne kreatiini kliirensiga. Tsirkuleerivaid metaboliite ei ole täheldatud.

Pikk poolväärtusaeg võimaldab vaginaalkandidiaase ravida ühekordse annusega ning teiste näidustuste korral kasutada annuseid 1 kord ööpäevas või 1 kord nädalas.

Farmakokineetika neerukahjustuse korral

Raske neerupuudulikkusega patsientidel (glomerulaarfiltratsiooni kiirus < 20 ml/min) pikenes poolväärtusaeg 30 tunnist 98 tunnini. Seetõttu on vaja annust vähendada. Flukonasooli saab organismist eemaldada hemodialüüsi teel ja vähemal määral peritoneaaldialüüsi teel. Pärast kolmetunnist hemodialüüsi oli verest eemaldatud ligikaudu 50% flukonasoolist.

Farmakokineetika imetamise ajal

Farmakokineetika uuringus, mis viidi läbi kümne imetava naisega, kes olid oma laste imetamise ajutiselt katkestanud või selle lõpetanud, hinnati flukonasooli kontsentratsioone plasmas ja

rinnapiimas 48 tunni jooksul pärast flukonasooli 150 mg üksikannuse manustamist. Flukonasooli rinnapiimas tuvastatav keskmine kontsentratsioon moodustas ema plasmas olevast kontsentratsioonist ligikaudu 98%. Keskmine maksimaalne kontsentratsioon rinnapiimas 5,2 tundi pärast annustamist oli 2,61 mg/l. Keskmisel maksimaalsel rinnapiimas täheldataval kontsentratsioonil põhinev imiku hinnanguline rinnapiimast saadav keskmine flukonasooli annus on 0,39 mg/kg ööpäevas (eeldusel, et imik tarbib ööpäevas rinnapiima keskmiselt 150 ml/kg), mis moodustab ligikaudu 40% vastsündinute (< 2 nädala vanuste laste) soovituslikust annusest või 13% imikutele soovitatavast annusest limaskestade kandidiaasi puhul.

Farmakokineetika lastel

Farmakokineetilisi andmeid hinnati 113 lapsel viies uuringus: 2 üksikannuse uuringut, 2 mitme annusega uuringut ja uuring enneaegsetel vastsündinutel. Ühe uuringu andmed ei olnud tõlgendatavad muutuste tõttu ravimi koostises uuringu käigus. Lisaandmed olid saadaval eriloaga kasutamise uuringust.

Pärast 2...8 mg/kg flukonasooli manustamist lastele vanuses 9 kuud kuni 15 aastat täheldati AUC väärtust ligikaudu 38 mikrogrammi·h/ml annuse 1 mg/kg kohta. Keskmine flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli 15...18 tundi ja jaotusruumala ligikaudu 880 ml/kg pärast korduvaid annuseid. Flukonasooli plasma eliminatsiooni pikem poolväärtusaeg, ligikaudu 24 tundi, leiti pärast ühekordset annust. See on võrreldav flukonasooli plasma eliminatsiooni poolväärtusajaga pärast ühekordset 3 mg/kg intravenoosset manustamist lastele vanuses 11 päeva kuni 11 kuud. Jaotusruumala selles vanuserühmas oli ligikaudu 950 ml/kg.

Kogemus flukonasooliga vastsündinutel on piiratud vaid farmakokineetiliste uuringutega enneaegsetel vastsündinutel. Keskmiselt 28-nädalase gestatsiooniajaga 12 enneaegse vastsündinu keskmine vanus esimese annuse juures oli 24 tundi (vahemik 9...36 tundi) ja keskmine sünnikaal oli 0,9 kg (vahemik 0,75...1,10 kg). Seitse patsienti lõpetasid protokollid; maksimaalselt viis intravenooset flukonasooliinfusiooni 6 mg/kg manustati iga 72 tunni järel. Keskmine poolväärtusaeg (tundides) oli 1. päeval 74 (vahemik 44...185), mis ajaga vähenes kuni keskmiselt 53-ni (vahemik 30...131) 7. päeval ja 47-ni (vahemik 27...68) 13. päeval. Kontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (mikrogrammi·h/ml) oli 271 (vahemik 173...385) 1. päeval ja see suurenes keskmiselt 490-ni (vahemik 292...734) 7. päeval ja vähenes keskmiselt 360-ni (vahemik 167...566) 13. päeval. Jaotusruumala (ml/kg) oli 1183 (vahemik 1070...1470) 1. päeval ja see suurenes ajaga keskmiselt 1184-ni (vahemik 510...2130) 7. päeval ja 1328-ni (vahemik 1040...1680) 13. päeval.

Farmakokineetika eakatel

Farmakokineetika uuring viidi läbi kahekümne kahel ≥ 65 -aastasel patsiendil ühekordse suukaudse flukonasooli annusega 50 mg. Kümme patsienti said kaasvalt ravi diureetikumidega. C_{max} oli 1,54 mikrogrammi/ml ja saabus 1,3 tundi pärast manustamist. Keskmine AUC oli $76,4 \pm 20,3$ mikrogrammi·h/ml ja keskmine terminaalne poolväärtusaeg 46,2 tundi. Nimetatud farmakokineetilised parameetrid on kõrgemad, kui on täheldatud tervetel noortel meessoost vabatahtlikel. Samaaegne diureetikumide manustamine ei mõjutanud olulisel määral AUC või C_{max} väärtusi. Ka kreatiniini kliirens (74 ml/min), muutumatul kujul uriiniga eritatud ravimi osakaal (0...24 tundi, 22%) ja flukonasooli hinnanguline renaalne kliirens (0,124 ml/min/kg) olid eakatel patsientidel üldiselt madalamad kui noortel vabatahtlikel. Seega näib flukonasooli jaotumise muutus eakatel patsientidel olevat seotud vanemate patsientide populatsioonile iseloomuliku neerufunktsiooni langusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Mittekliinilistes uuringutes täheldati toimeid ainult selliste annuste korral, mis on palju suuremad inimesele manustatavast annusest, mis viitab sellele, et need toimed ei ole kliinilisel kasutamisel olulised.

Kantserogeensus

Flukonasooliga ei ilmnenud kantserogeenset toimet ei hiirtel ega rottidel, kellele manustati 24 kuu jooksul suukaudseid annuseid 2,5, 5 või 10 mg/kg ööpäevas (ligikaudu 2...7-kordne soovitatav annus

inimesel). Isastel rottidel, kes said annuseid 5 ja 10 mg/kg ööpäevas, tõusis hepatotsellulaarsete adenoomide esinemissagedus.

Mutageensus

Koos flukonasooli metaboolse aktivatsiooniga või selle puudumisel olid mutageensuse testid negatiivsed nelja *Salmonella typhimurium* tüvega ja hiire lümfoomi L5178Y süsteemiga. Tsütogeneetilised uuringud *in vivo* (hiire luuüdirakud, pärast flukonasooli suukaudset manustamist) ja *in vitro* (1000 mikrogrammi/ml flukonasooli toime inimese lümfotsüütidele) ei andnud mingeid tõendeid kromosoomide mutatsioonide kohta.

Reproduktsioonitoksilisus

Flukonasool ei mõjutanud ei isaste ega emaste rottide viljakust, keda raviti suukaudsete annustega 5, 10 või 20 mg/kg ööpäevas või parenteraalsete annustega 5, 25 või 75 mg/kg. Annused 5 või 10 mg/kg ei avaldanud loodetele mingit toimet; 25 ja 50 mg/kg ning suuremate annuste puhul täheldati loodete anatoomiliste häirete (liigsed roided, neeruvaagna laienemine) esinemissageduse suurenemist ja hilinenud luustumist. Annuste puhul, mis jäid vahemikku 80...320 mg/kg, suurenes rottide hulgas embrüote suremus ja loodetel esinevate häirete, sh laineliste roiete, suulaelõhe ja ebahariliku kraniofatsiaalse luustumise esinemissagedus. Suukaudse annuse 20 mg/kg korral hilines veidi poegimine ja samas täheldati mõnedel emasloomadel intavenoossete annuste 20 mg/kg ja 40 mg/kg korral düstookiat ja sünnitegevuse pikenemist. Kõrvalekalded sünnitegevuses kajastusid surnult sündide väheses sagenemises ja poegimisjärgse elulemuse languses nende annuste korral. Mõju rottide sünnitegevusele seletub liigispetsiifilise omadusega, mis seisneb östrogeenide taseme languses flukonasooli kõrgete annuste toimetel. Sellist hormoonide tasakaalu muutust ei ole täheldatud flukonasooliga ravitud naistel (vt lõik 5.1).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu:

Laktoosmonohüdraat
Eelželatiniseeritud maisitärklis
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Magneesiumstearaat

Kapsli kest:

Želatiin
Titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C. Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

PVC/PVDC/alumiinium blister.

Igas pakendis on 1 kõvakapsel.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.,
Reykjavíkurvegi 76-78,
220 Hafnarfjörður,
Island

8. MÜÜGILOA NUMBER

923116

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 08.11.2016

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 31.03.2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

august 2021